

AJ

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/20, 31/215	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38656 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10381 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 59 636.7 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIRSCH, Richard [DE/DE]; Salutas Pharma GmbH, Otto von Guericke Allee 1, D-39179 Barleben (DE). WESSELING, Martin [DE/DE]; Salutas Pharma GmbH, Otto von Guericke Allee 1, D-39179 Barleben (DE). STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). (74) Anwälte: RITTHALER, Wolfgang usw.; Winter, Brandl & Partner, Alois-Steinecker-Strasse 22, D-85354 Freising (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING TILIDINE MESYLATE AS ACTIVE INGREDIENT		
(54) Bezeichnung: KONTROLLIERT FREISETZENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT TILIDINMESYLAT ALS WIRKSTOFF		
(57) Abstract The invention relates to a solid, sustained-release pharmaceutical preparation for oral administration which contains tilidine mesylate as active ingredient.		
(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine kontrolliert freisetzen, feste, oral zu verabreichende, pharmazeutische Zusammensetzung, welche Tilidinmesylat als Wirkstoff enthält.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Kontrolliert freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung mit Tilidinmesylat als Wirkstoff

Die Erfindung betrifft eine kontrolliert freisetzende, feste, oral zu verabreichende, pharmazeutische Zusammensetzung, welche Tilidinmesylat als Wirkstoff enthält.

Tilidin [2-(Dimethylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylsäure-ethylester] stellt ein synthetisches Opioid aus der Gruppe der morphinartig wirkenden Analgetika dar. Es wird, ebenso wie dessen Salze, zur Behandlung von starken und sehr starken akuten und chronischen Schmerzen bei Traumen, postoperativen Zuständen, Knochen- und Gelenkserkrankungen, Schmerzen im Bereich der Brustorgane, Neuritis, Neuralgie, Tumorschmerzen, Abdominalspasmen, schmerzhaften Entzündungen, posttraumatischen Schmerzen und Schmerzen bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen eingesetzt.

Tilidin sowie dessen Salze hemmen die Erregerübertragung polysynaptischer Bahnen des nozizeptiven Systems. Die Wirkung wird durch an den Neuronen befindlichen Opiatrezeptoren vermittelt, die auch als Bindungsstellen für natürlich vorkommende Peptide, sogenannte Enkephaline, dienen.

Tilidin sowie dessen Salze haben nur geringe analgetische Wirkung. Erst durch die Verstoffwechselung in der Leber entstehen die eigentlich wirksamen Metaboliten Nortilidin und Bsnortilidin. Die beiden Metaboliten werden als partielle Morphinantagonisten eingestuft, wobei sie dem Morphin in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften sehr ähnlich sind.

Tilidin und viele seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze, wie z.B. Tilidinhydrochlorid (Tilidin-HCl) lassen sich nur sehr schwer bzw. gar nicht als feste Darreichungsformen herstellen, da die Stabilität von Tilidin sehr gering ist. Tilidin in Verbindung mit festen Hilfsstoffen zersetzt sich sehr schnell bei der Herstellung und bei der Lagerung, was sich durch

Verfärbungen bemerkbar macht. Zudem erweisen sich viele Salze des Tilidins als sehr hygroskopisch und damit schwer zu verarbeiten.

Das in der Patentschrift EP 0 665 830 B1 beschriebene Tilidindihydrogenorthosphat stellt auf Grund seiner Stabilität das üblicherweise verwendete Salz von Tilidin für die Herstellung von festen Arzneiformen dar. Allerdings stellt die Herstellung dieses Salzes hohe Anforderungen an die Sicherheit, da ganz bestimmte Bedingungen eingehalten werden müssen, um kritische Situationen zu vermeiden.

Es wurde nun gefunden, daß Tilidinmesylat eine ausreichend hohe Stabilität aufweist und somit sehr gut zur Herstellung von festen Arzneiformen geeignet ist, weil es in fester Form, das heißt in Verbindung mit festen Hilfsstoffen praktisch keine Zersetzung erleidet. Aufgrund der hohen Stabilität wird zudem eine leichte Verarbeitung gewährleistet, da keine besonderen Anforderungen an die Klimatisierung der Arbeitsräume und an den Korrosionsschutz der verwendeten Apparaturen und Werkzeuge notwendig sind. Die Herstellung des Tilidinmesylats kann ohne besondere Sicherheitsvorkehrungen unter Verwendung der üblichen Laborgerätschaften erfolgen.

Obwohl die Therapie mit schnell freisetzenden Wirkstoffen durch häufige und dabei regelmäßige Einnahme des Wirkstoffes versucht, einen andauernden therapeutisch wirksamen Blutplasmaspiegel des Wirkstoffes zu erhalten, treten doch aufgrund der sofortigen Absorption, der systemischen Ausscheidung und der hepatischen Metabolisierung des Wirkstoffes große Schwankungen des Blutplasmaspiegels auf. Dadurch kann die Effektivität des Wirkstoffes stark beeinträchtigt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, eine feste, oral zu verabreichende, kontrolliert freisetzende pharmazeutische Zusammensetzung, welche Tilidinmesylat als Wirkstoff enthält, bereitzustellen, so daß die Patienten-Compliance durch eine geringere Einnahmehäufigkeit verbessert und die Effektivität des Wirkstoffes optimiert wird.

Unter „kontrolliert freisetzend“ wird hier eine Freisetzungsrate des Wirkstoffes verstanden, bei der ein therapeutisch wirksamer Blutplasmaspiegel über einen Zeitraum von mindestens 8-12

Stunden und gegebenenfalls bis zu 24 Stunden erreicht wird. Ein therapeutisch wirksamer Blutplasmaspiegel liegt insbesondere zwischen 30 und 50 ng/ml Nortilidin.

Es wurde nun gefunden, daß mittels der erfindungsgemäßen Zusammensetzung über einen
5 Zeitraum von mindestens 8 bis 12 Stunden und gegebenenfalls bis zu 24 Stunden ein gleichmäßiger Blutplasmaspiegel gewährleistet werden kann. Die Einnahmehäufigkeit kann somit auf eine ein oder zwei Mal tägliche Gabe reduziert werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält pro Dosierungseinheit eine analgetisch
10 wirksame Menge an Tilidinmesylat, die einer Menge von 50-500 mg Tilidinhydrochlorid (Tilidin-HCl) entspricht, wobei die bevorzugten Dosiseinheiten eine Menge Tilidinmesylat enthalten, die 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg Tilidin-HCl entsprechen.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in Form von Granulaten, Pellets, Sphroiden
15 und/ oder Extrudaten vorliegen. Diese können entweder in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden. Auch kann gegebenenfalls der Wirkstoff und mögliche Hilfsstoffe direkt tablettiert werden.

Der in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendete Wirkstoff Tilidinmesylat kann in
20 eine Matrix eingebettet sein. Diese Matrix gewährleistet die kontrollierte Freisetzung von Tilidinmesylat über einen Zeitraum von mindestens 8 bis 12 Stunden und gegebenenfalls bis zu 24 Stunden (matrixkontrolliert).

Geeignete matrixbildende Materialien:

25

a) Hydrophile oder hydrophobe Polymere, wie z.B. Gummis, Celluloseether, Celluloseester, Acrylharze, Materialien, die auf Proteinen basieren, Nylon, Polyvinylchlorid, Stärke und/ oder Polyvinylpyrrolidon. Geeignete wasserlösliche Polymere sind u.a. Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose,
30 Hydroxymethylcellulose, Poly(vinylalkohole), Alginate, Polydextrose, Carboxymethylen, hydrierte Hydroxyalkylcellulose und/ oder Hydroxypropylmethylcelluloseether. Als wasserunlösliche Polymere können Polyvinylchlorid, Ethylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose (teilweise wasserlöslich, je nach mittleren Substitutionsgrad),

Celluloseacetate, Celluloseacetatphthalate, Ethylenvinylalkohol, Alginsäure und/ oder deren Derivate, Acrylsäure- und/ oder Methacrylsäure-Copolymere, Methylmethacrylat-Copolymere, Ethoxyethylmethacrylat-Copolymere, Cyanoethylmethacrylate, Aminoalkylmethacrylat-Copolymere, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure),
5 Methacrylsäurealkylamid-Copolymere, Poly(methylmethacrylate), Poly(methacrylsäureanhydride), Methylmethacrylate, Polymethacrylate, Poly(methylmethacrylat)-Copolymer, Polyacrylamide, Aminoalkylmethacrylat-Copolymere und/ oder Glycidylmethacrylat-Copolymere verwendet werden. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann 1-90 % (Gewichtsprozent) von einem oder mehreren der
10 hydrophilen oder hydrophoben Polymeren als Matrix enthalten.

- b) Verdauliche, langkettige (C_8 - C_{30} , insbesondere C_{12} - C_{40}), substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Fettsäuren, Fettalkohole (Lauryl-, Myrestyl-, Stearyl-, Cetostearyl-, Ceryl- oder Cetylalkohol), Glycerinester von Fettsäuren (Witepsol, Glycerinmonostearat), Mineral- und Pflanzenöle (hydriertes Rizinusöl) und/ oder Wachse
15 (Paraffinwachse, Silikonwachse, Bienenwachse, Rizinuswachse, Carnaubawachse und/ oder Glycowachse). Die Kohlenwasserstoffe, die einen Schmelzpunkt zwischen 25 °C und 90 °C aufweisen, sind besonders geeignet. Die bevorzugten langkettigen Kohlenwasserstoffe stellen die Fettalkohole dar. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann mindestens einen der verdaulichen, langkettigen Kohlenwasserstoffe enthalten, wobei der Gehalt bei bis
20 zu 60 % (Gewichtsprozent) bezogen auf die Matrix liegen kann.
- c) Polyalkylenglykole, wobei die erfindungsgemäße Zusammensetzung bis zu 60 % (Gewichtsprozent) eines oder mehrerer Polyalkylenglykole bezogen auf die Matrix enthalten kann.

25 Die bevorzugte erfindungsgemäße Matrixform kann den Wirkstoff Tilidinmesylat in einer gelbildenden Matrix aus z.B. Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Alginat und/ oder Polyacrylsäure, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, enthalten. Das Polymer hydratisiert und bildet eine gelartige Schicht, d.h. eine Hydrogelmatrix, welche langsam per Diffusion und Erosion
30 den Wirkstoff kontrolliert freisetzt.

Bei einer weiteren erfindungsgemäße Matrixform kann der Wirkstoff Tilidinmesylat mit bekannten wasserlöslichen Hilfsstoffen und fettähnlichen Stoffen kombiniert werden. Als

lipophile Stoffe können abbaubare Mono-, Di- und Triglyceride (Glycerinmonostearat, Glycerinmonooleat, Glycerintripalmitat), aber auch erodierbare Fettalkohole (Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetyl- und/ oder Cerylalkohol) mit einem Schmelzpunkt von 30-80 °C verwendet werden. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch Diffusion und durch enzymatischen Abbau der lipophilen Stoffe. Das Einbetten des Wirkstoffes in die Matrix erfolgt durch Schmelzen, Sprüherstarren, Sprühtrocknen, Granulieren oder Direkttablettieren.

Eine weitere geeignete kontrolliert freisetzende Matrixform kann neben dem Wirkstoff Tilidinmesylat, bekannte, wasserlösliche Hilfsstoffe, welche, genauso wie der Wirkstoff, in ein Gerüst, gebildet aus wasserunlöslichen, unverdaulichen Hilfsstoffen, eingebettet sind, enthalten. Durch Herauslösen der löslichen Bestandteile entstehen Poren, durch die der Wirkstoff nach außen diffundiert. Als gerüstbildende Substanzen können Polymere wie Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polyamid, Silicone, Ethylcellulose und/ oder Methacryl-Acrylat-Copolymere eingesetzt werden. Das Wirkstoff-Hilfsstoff-Gemisch wird entweder direkt oder nach dem Feuchtgranulieren mit organischen Lösungsmitteln bzw. Bindemittellösungen zu Tabletten verpreßt oder in Pelletform in Kapseln gefüllt.

Eine derartige kontrolliert freisetzende Matrix kann aus einer oder mehreren Alkylcellulosen und einem oder mehreren C₁₂-C₃₆ aliphatischen Alkoholen sowie wahlweise mindestens einem Polyalkylenglykol bestehen. Vorzugsweise wird eine C₁ - C₆ Alkylcellulose, insbesondere Ethylcellulose, verwendet. Der Gehalt an Alkylcellulosen in der Matrix kann 1-20 % (Gewichtsprozent), insbesondere 2-15 % (Gewichtsprozent) betragen.

Brauchbare aliphatische Alkohole stellen Lauryl-, Myrestyl-, Stearyl-, Cetostearyl-, Ceryl- und/ oder Cetylalkohol dar. Der Gehalt an aliphatischen Alkoholen in der Matrix kann 5-30 % (Gewichtsprozent), insbesondere 10-25 % (Gewichtsprozent) betragen.

Bevorzugt verwendet wird Polyethylenglykol als Polyalkylenglykol-Komponente.

Andere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe, welche nach dem Stand der Technik üblich sind, wie z.B. Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Detergenzien, Puffer, Antihafmittel und/ oder Gleitmittel, können zudem in der kontrolliert freisetzenden Matrix enthalten sein.

Die in eine kontrolliert freisetzende Matrix eingebettete erfindungsgemäße Zusammensetzung kann noch mit einem bekannten, pharmazeutisch geeigneten, nicht kontrolliert freisetzenden Überzugsmittel filmbeschichtet werden. Bevorzugt werden wässrige Filmüberzüge, wie sie beispielsweise unter dem Markennamen Opadry[®] erhältlich sind.

5

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung kann aus einer Initialdosis und einer verzögert freisetzenden Komponente bestehen. Die Initialdosis beinhaltet Tilidinmesylat als Pulver, Granulat und/oder Pellets, jeweils neben fakultativen Hilfsstoffen. Das in der Initialdosis beinhaltete Tilidinmesylat wird sofort nach der Einnahme freigesetzt. Der therapeutisch wirksame Blutplasmaspiegel wird mittels dieser Initialdosis sehr schnell erreicht, so daß kurz nach der Einnahme eine therapeutische Wirkung zu verzeichnen ist. Die verzögert freisetzende Komponente enthält Tilidinmesylat als Granulat und/oder Pellets, jeweils neben fakultativen Hilfsstoffen. Diese verzögert freisetzende Komponente ist für die Aufrechterhaltung des therapeutisch wirksamen Blutplasmaspiegels über mehrere Stunden verantwortlich. Dem Patienten kann somit über mehrere Stunden ein gleichmäßig hoher Blutplasmaspiegel garantiert werden. Das Granulat oder die Pellets können retardierende Hilfsstoffe enthalten, welche eine kontrolliert freisetzende Matrix bilden. Als geeignete Stoffe, welche eine kontrolliert freisetzende Matrix bilden, können die oben erwähnten Matrixbildner verwendet werden.

10

15

20

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann in Form einer Zweischichttablette vorliegen. Die erste Schicht stellt die Initialdosis dar, welche aus Pulver und gegebenenfalls Hilfsstoffen, dem oben beschriebenen Granulat und/ oder Pellets gepreßt wird. Die zweite Schicht beinhaltet die oben beschriebene verzögert freisetzende Komponente, welche aus dem entsprechenden Granulat und/ oder Pellets gepreßt wird.

25

Bei der Initialdosis kann der Gehalt an Tilidinmesylat 5-30 Gew.-% des Gesamtilidinmesylat-Gehaltes betragen.

30

Zur Herstellung der oben genannten Dosierungsformen können die nach dem Stand der Technik bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffe, wie Tablettenbinder, Füllstoffe, Konservierungsmittel, Tabletzensprengmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Netzmittel, Dispergiermittel, Emulgator, Retardierungsmittel, Antioxidantien und/ oder sonstige bekannte Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann wahlweise neben Tilidinmesylat den Opiatantagonisten Naloxon enthalten. Naloxon verhindert den Mißbrauch von Heroinabhängigen und verringert das Risiko der Abhängigkeit. Zudem kann die Zusammensetzung noch Citronensäure, Ascorbinsäure und/oder deren Derivate, Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit und/oder Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslichen Derivate, beispielsweise solche, die unter dem Markennamen Tocofersolan® erhältlich sind, oder Tocopherolacetat, Sulfite, Bisulfite und/ oder Hydrogensulfite von Alkali-, Erdalkalie und/oder anderen Metallen, PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, Fruchtsäuren, Phosphorsäuren, Sorbin- und/ oder Benzoesäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und/ oder isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithin, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, Äthylendiamintetraessigsäure und/ oder deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystein, Conidendrine, Diethylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline, β,β' -Dithiopropionsäure, Biphenyl und/ oder andere Phenylderivate enthalten, was zu einer Stabilisierung der Zusammensetzung dienen kann.

Die Freisetzungsrates der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in vitro beträgt 5-50%, vorzugsweise 10-40% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach einer Stunde, 10-75%, vorzugsweise 20-50% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach zwei Stunden, 20-95%, vorzugsweise 30-80% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach vier Stunden, 40-100%, vorzugsweise 50-100% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach acht Stunden, mehr als 50%, vorzugsweise mehr als 60% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach zwölf Stunden, mehr als 70%, vorzugsweise mehr als 80% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach achtzehn Stunden und mehr als 80%, vorzugsweise mehr als 90% (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat nach vierundzwanzig Stunden, vorzugsweise bestimmt nach USP, Basket Methode, in 1000 ml 0,1 M HCl.

Des weiteren wird bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nach acht Stunden mindestens 70-95 % (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat, nach zehn Stunden mindestens 77-97 % (Gewichtsprozent) Tilidinmesylat und nach zwölf Stunden mindestens 80-100 % Tilidinmesylat in vivo absorbiert.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Inhaltsstoffe	mg/Tablette
Tilidinmesylat (wasserfrei)	120,00
Naloxon-HCl x 2 H ₂ O	8,80
Gemisch aus Lactose und mikrokristalliner Cellulose (Microcellac 100)	350,00
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon [®] 25)	50,00
Celluloseether (Metolose 90 SH 100000)	50,00
Siliciumdioxid (Aerosil)	2,00
Magnesiumstearat	2,00

- 5 Die Komponenten 1 bis 6 werden gesiebt und innig vermischt. Magnesiumstearat wird ebenfalls gesiebt und mit dem Gemisch der Komponenten 1 bis 6 vermischt. Die Zusammensetzung wird direkt tablettiert. Der Tablettenkern (Gesamtgewicht 582,8 mg) wird nach der Verpressung mit einem wässrigem Film (Opadry[®]) überzogen. Die Filmdicke ist dabei variabel.

10

Beispiel 2:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von 1000 Tabletten [253,64 mg Gesamtgewicht, 59,64 mg Tilidinmesylat (entspricht 50 mg Tilidin-HCl bzw. 44,12 mg Tilidn)] verwendet.

15

Inhaltsstoffe	Prozent	Gewicht (g)
Tilidinmesylat	23,5	59,64
Naloxon-HCl	1,6	4
Mannitol	19,6	50
Lactose wasserfrei	13,8	35
Hydroxyethylcellulose (Natrosol [®] 250 HX)	10,5	26,6
Hydroxypropylcellulose (Klucel [®] HF)	10	25
Cetostearylalkohol	21	53,4

Tilidinmesylat, Naloxon-HCl, Mannitol, Lactose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylcellulose (15 g als Bindemittel) werden trocken gemischt. Die Mischung wird anschließend mit 439 g Wasser angefeuchtet, bis eine feuchte Granuliermasse erhalten wird. Die angefeuchtete Mischung wird dann in einem Fluid Bed Dryer (FBD) bei 60 °C leicht angetrocknet, granuliert und durch ein Sieb mit einer Maschengröße von 12 gesiebt. Das Granulat wird anschließend vollständig in einem FBD bei 60 °C getrocknet, regranuliert und durch ein 1,25 mm Sieb (Maschengröße 16) gesiebt. Zu dem warmen Tilidinmesylatgranulat wird geschmolzener Cetylstearylalkohol hinzugefügt und durchgemischt. Die Mischung wird im Luftstrom abgekühlt, regranuliert und durch ein 1,25 mm Sieb gesiebt. Die restliche Hydroxypropylcellulose (10 g) wird zu der Mischung hinzugefügt und mit dem Granulat gemischt, bis das Granulat einen ausreichend dicken Überzug aus Hydroxypropylcellulose aufweist. Anschließend wird das Granulat zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten können bei Bedarf noch mit Standardbeschichtungen überzogen werden.

Beispiel 3:

Inhaltsstoffe	Gewicht in Gramm
Tilidinmesylat	119,27
Carboxymethylcellulose	135
Diocetylatriumsulphosuccinat (Ultrawet 40DS)	7,5
Talk	2,5
Magnesiumstearat	1,5
Lactose	53,75

Diocetylatriumsulphosuccinat wird in Isopropanol gelöst. Carboxymethylcellulose wird mit dieser Lösung gemischt bis die Mischung homogen ist. Die Mischung wird dann granuliert und durch ein Sieb mit einer Maschengröße von 16 gesiebt. Das Granulat wird im Luftstrom getrocknet bis das gesamte Isopropanol verdampft ist. Tilidinmesylat und Lactose werden hinzugefügt und gemischt. Anschließend wird Magnesiumstearat und Talk beigemennt und

solange gemischt, bis eine homogene Mischung vorliegt. Im Anschluß wird die Mischung regeneruliert und durch ein Sieb mit einer Maschengröße von 16 gesiebt. Das erhaltene Granulat wird zu Tabletten verpreßt bzw. in Kapseln oder Sachets abgefüllt. Die Menge pro Kapsel, Tablette oder Sachet an Tilidinmesylat beträgt 119,27 mg, was einer Menge an Tilidin-HCl von 100 mg und einer Menge an Tilidin von 88,24 mg entspricht. Es werden 1000 Stück mit je einem Gesamtgewicht von 319,52 mg hergestellt.

Beispiel 4:

Inhaltsstoffe	Gewicht in Gramm
Tilidinmesylat	119,27
Naloxon-HCl	8
Polydextrose	20
hydriertes Rizinusöl	15
Cetostearylalkohol	35
Talk	3
Magnesiumstearat	1

Tilidinmesylat, Naloxon-HCl und das hydrierte Rizinusöl werden mit Polydextrose granuliert und das Granulat wird durch ein 1,25 mm Sieb gesiebt und bei 60 °C in einem FBD getrocknet. Zu diesem Granulat wird geschmolzener Cetostearylalkohol hinzugefügt. Diese Mischung wird im Luftstrom abgekühlt und erneut durch ein 1,25 mm Sieb gesiebt. Talk und Magnesiumstearat werden mit dem Granulat vermischt und dann entweder zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln und Sachets abgefüllt. Dieser Ansatz ergibt 1000 Einheiten mit einem Gesamtgewicht von 201,07 mg/Einheit. Jede Tablette, Kapsel oder Sachet enthält 119,27 mg Tilidinmesylat, was einer Tilidin-HCl-Menge von 100 mg und einer Tilidinmenge von 88,24 mg entspricht.

Beispiel 5:

Inhaltsstoffe	Gewicht in mg/Dosiseinheit
Tilidinmesylat	119,27 (entspricht 100 mg Tilidin-HCl)
Polyvinylpyrrolidon	3,4
Acrylharz (Eudragit® RS)	20
Aceton/Isopropanol	q.s.
Cetostearylalkohol	66,6
Magnesiumstearat	2,4
Talk	6

Tilidinmesylat und Polyvinylpyrrolidon (PVP) werden zügig in einer entsprechenden Apparatur gemischt. Eudragit wird in Aceton/Isopropanol (50:50) gelöst (Granulierungsfluid). Dieses Granulierungsfluid wird nun langsam während des Mischvorganges von Tilidinmesylat und PVP hinzu gegeben bis eine feuchte Granulierungsmasse entsteht. Das entstandene Granulat wird anschließend getrocknet und durch ein Sieb mit einer Maschengröße von 12 gesiebt. Der bei einer Temperatur von 60-70 °C geschmolzene Cetostearylalkohol wird zu dem noch warmen Granulat gegeben und gemischt. Nach dem Abkühlen wird das Granulat durch ein 1,7 mm Sieb gesiebt. Anschließend wird der Talk und das Magnesiumstearat beigemischt und untergemischt. Das Granulat wird entweder zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln oder Sachets gefüllt.

Beispiel 6:

Natürlicher Gummi (SMR 20 NR, 1g) wird in Toluol (100 ml) unter Rückfluß während 24 Stunden gelöst. Die daraus resultierende leicht gelbe Lösung wird abgekühlt und der geringe Anteil an ungelöstem Gummi sedimentiert. Dieser Sedimentationsschritt kann durch Zentrifugieren beschleunigt werden. 12 ml dieser klaren Lösung werden mit 10 ml Toluol verdünnt und für den weiteren Herstellungsschritt verwendet.

Tilidinmesylat (3,05g), Magnesiumstearat (0,58 g), Cellulosepulver (0,44 g) und Ethylvinylacetat-Copolymer (Vinnapas RE 530Z, 5,81 g) werden gemischt und homogenisiert. Dieses Gemisch wird mit der oben beschriebenen Lösung verrieben. Eine

feuchte Suspension wird erhalten. Diese wird im Vakuum während häufigerem Verreiben getrocknet. Die so erhaltene Matrix kann direkt zur Tablettierung verwendet werden.

Beispiel 7:

238,54 g Tilidinmesylat und 16 g Naloxon-HCl werden mit 40 g Ethylcellulose und 25 g Polyvinylpyrrolidon vermischt. Danach werden 140 g Lactose und 203 g Talk hinzugefügt, mit einer ausreichenden Menge an Alkohol angefeuchtet und granuliert sowie anschließend getrocknet. Das erhaltene Granulat wird entweder zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln gefüllt. Eine derart hergestellte Dosiseinheit enthält 238,54 mg Tilidinmesylat (entspricht einer Menge von 200 mg Tilidin-HCl und einer Menge von 176,5 mg Tilidin).

Beispiel 8:

Inhaltsstoffe	mg/Tablette
Tilidinmesylat (wasserfrei)	120,00
Naloxon-HCl x 2 H ₂ O	8,00
Lactose	308,00
Polyvinylpyrrolidon	50,00
Hydroxypropylmethylcellulose	185,00
Wasser, gereinigt (wird wieder entfernt)	185,00
Magnesiumstearat	6,00

Es wurde wie in Beispiel 7 beschrieben ein Granulat hergestellt, das nach dem Trocknen zu Tabletten verpreßt wurde.

Beispiel 9:**Zweischichttablette:****Initialdosis:**

Inhaltsstoffe	Menge/ Stück
Tilidinmesylat	29,81 mg (entspricht 25 mg Tilidin-HCl)
Naloxon-HCl	2 mg
Lactose	15 mg
Dicalciumphosphatdihydrat	20 mg
mikrokristalline Cellulose	24,5 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	4 mg
Magnesiumstearat	1 mg
Aerosil 200	0,5 mg

Retarddosis:

Inhaltsstoffe	Menge/Stück
Tilidinmesylat	149,1 mg (entspricht 125 mg Tilidin-HCl)
Naloxon-HCl	10 mg
Lactose D20	128,5 mg
Metolose® 90 Sh-100000	50 mg
Kollidon® 25	5 mg
Grünlack	25 mg
Wasser	5,4 µl
Magnesiumstearat	3,75 mg
Aerosil 200	3,5 mg

Herstellung des Retardgranulats:

Kollidon® wird in Wasser gelöst und der Grünlack darin dispergiert. Tilidinmesylat, Naloxon-HCl Lactose und Metolose® werden in einem Wirbelschichtgranulator vorgelegt und mit der vorher hergestellten Lösung granuliert. Zu dem erhaltenen Granulat wird Magnesiumstearat

und Aerosil dazugegeben und durch ein 1,0 mm Zwangssieb gegeben und im Containermischer homogenisiert.

Herstellung der Initialdosis:

Die gesamten Inhaltsstoffe der Initialdosis werden durch ein 0,8 mm Zwangssieb gegeben und im Containermischer homogenisiert.

Das Retardgranulat wird mit der Initialdosis auf einer geeigneten Rundlaufablettenmaschine zu Zweischichttabletten verpreßt.

Patentansprüche

1. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrolliert freisetzender Matrix, enthaltend Tilidinmesylat als Wirkstoff.
2. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrolliert freisetzender Matrix nach
5 Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Tilidinmesylat, der 50-500 mg Tilidin-HCl entspricht, wobei die bevorzugten Dosiseinheiten eine Menge Tilidinmesylat enthalten, die 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg Tilidin-HCl entspricht.
3. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrolliert freisetzender Matrix nach
10 Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine kontrolliert freisetzende Matrix, die hydrophile und/ oder hydrophobe Polymere, insbesondere Gummi, Celluloseether, Celluloseester, Materialien, die auf Proteinen basieren, Nylon, Polyvinylchlorid, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Alginate, Polydextrose, Carboxymethylen, Acrylharze Poly(vinylalkohole), Ethylenvinylalkohol, Alginsäure und/ oder deren Derivate und/ oder
15 Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerinester von Fettsäuren, Mineral- und Pflanzenöle, Wachse und/ oder Polyalkylenglykole als Retardierungsmittel enthält.
4. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrolliert freisetzender Matrix nach einem der vorangegangenen Ansprüche in der Form von Pulver, Granulat, Pellets,
20 Sphroiden und/ oder Extrudaten, welche in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden können.
5. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrolliert freisetzender Matrix nach einem der vorangegangenen Ansprüche, welche folgende Komponenten umfaßt oder aus
25 ihnen besteht:
 - i) eine Wirkstoffinitialdosis, die eine therapeutisch wirksame Menge an Tilidinmesylat als aktiven Bestandteil neben fakultativen Hilfsstoffen enthält.
 - ii) eine verzögert freisetzende Komponente, welche eine therapeutisch wirksame Menge an Tilidinmesylat als aktiven Bestandteil neben fakultativen Hilfsstoffen enthält.

6. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrolliert freisetzender Matrix nach Anspruch 5 in Form einer Zweischiichttablette, wobei die erste Schicht aus der Initialdosis und die zweite Schicht aus der verzögert freisetzenden Komponente besteht.
- 5 7. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Tablettenbinder, Füllstoffe, Konservierungsmittel, Tablettensprengmittel, Fließregulierungsmittel, Schmiermittel, Weichmacher, Netzmittel, Dispergiermittel, Emulgator, Retardierungsmittel Bindemittel, Granulierungshilfsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Detergenzien, Puffer, Antihafmittel, 10 Gleitmittel, Antioxidantien und/ oder sonstige bekannte Träger- und Verdünnungsmittel als Hilfsstoffe.
8. Feste, orale pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination des Wirkstoffes 15 Tilidinmesylat mit Naloxon und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.

PCT/EP 99/10381

IPC 7 A61K9/20 A61K31/215

B. FIELDS SEARCHED

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>WO 99 55662 A (RUSSINSKY LTD ;BRUTON BRIAN (IE); NIKOLOPOULOS AGGELOS (IE); SHICK) 4 November 1999 (1999-11-04) page 3, line 1 - line 16 page 4, line 1 - line 6 page 4, line 15 - line 21; claims 1,10,12-15; example 4</p>	1-4,7,8
A	<p>WO 94 10129 A (GOEDECKE AG ;HERRMANN WOLFGANG (DE); KNAPP ARMIN (DE); KLAUSMANN H) 11 May 1994 (1994-05-11) cited in the application page 2, line 14 - last line page 4, line 14 - line 22 page 5, line 4 - line 26; claims 1,4-9; example 2</p>	1-8

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

Y Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" letter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 2000

Date of mailing of the international search report

22/05/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .onal Application No

PCT/EP 99/10381

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 864 325 A (BASF AG) 16 September 1998 (1998-09-16) column 1, line 37 - line 49 column 2, line 7 column 2, line 35 -column 3, line 13 column 3, line 53 -column 4, line 35; claims 1-3</p>	1,5,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 99/10381

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9955662	A	04-11-1999	AU 3440299 A	16-11-1999
WO 9410129	A	11-05-1994	AT 150004 T	15-03-1997
			AU 683229 B	06-11-1997
			AU 5370894 A	24-05-1994
			BG 61944 B	30-10-1998
			BG 99565 A	31-01-1996
			CA 2147759 A	11-05-1994
			CZ 9501052 A	18-10-1995
			DE 59305805 D	17-04-1997
			DK 665830 T	01-09-1997
			EP 0665830 A	09-08-1995
			ES 2098792 T	01-05-1997
			FI 951961 A	25-04-1995
			GR 3023186 T	30-07-1997
			HU 73787 A	30-09-1996
			JP 8502505 T	19-03-1996
			MX 9306607 A	29-04-1994
			NO 951532 A	21-04-1995
			NZ 257338 A	26-03-1996
			PL 308358 A	24-07-1995
			PL 174739 B	30-09-1998
			RO 112851 A	30-01-1998
			SK 52895 A	06-12-1995
			US 5693669 A	02-12-1997
EP 0864325	A	16-09-1998	DE 19710008 A	17-09-1998
			CA 2229621 A	12-09-1998
			JP 10251149 A	22-09-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. : nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10381

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/20 A61K31/215

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 99 55662 A (RUSSINSKY LTD ; BRUTON BRIAN (IE); NIKOLOPOULOS AGGELOS (IE); SHICK) 4. November 1999 (1999-11-04) Seite 3, Zeile 1 - Zeile 16 Seite 4, Zeile 1 - Zeile 6 Seite 4, Zeile 15 - Zeile 21; Ansprüche 1,10,12-15; Beispiel 4	1-4,7,8
A	WO 94 10129 A (GOEDECKE AG ; HERRMANN WOLFGANG (DE); KNAPP ARMIN (DE); KLAUSMANN H) 11. Mai 1994 (1994-05-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 14 - letzte Zeile Seite 4, Zeile 14 - Zeile 22 Seite 5, Zeile 4 - Zeile 26; Ansprüche 1,4-9; Beispiel 2	1-8
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abchlusses der Internationalen Recherche

15. Mai 2000

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

22/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Marttin, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. .onales Aldenzzeichen

PCT/EP 99/10381

C-(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP 0 864 325 A (BASF AG)</p> <p>16. September 1998 (1998-09-16)</p> <p>Spalte 1, Zeile 37 - Zeile 49</p> <p>Spalte 2, Zeile 7</p> <p>Spalte 2, Zeile 35 -Spalte 3, Zeile 13</p> <p>Spalte 3, Zeile 53 -Spalte 4, Zeile 35;</p> <p>Ansprüche 1-3</p>	1,5,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abzeichen

PCT/EP 99/10381

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9955662	A	04-11-1999	AU	3440299 A	16-11-1999
WO 9410129	A	11-05-1994	AT	150004 T	15-03-1997
			AU	683229 B	06-11-1997
			AU	5370894 A	24-05-1994
			BG	61944 B	30-10-1998
			BG	99565 A	31-01-1996
			CA	2147759 A	11-05-1994
			CZ	9501052 A	18-10-1995
			DE	59305805 D	17-04-1997
			DK	665830 T	01-09-1997
			EP	0665830 A	09-08-1995
			ES	2098792 T	01-05-1997
			FI	951961 A	25-04-1995
			GR	3023186 T	30-07-1997
			HU	73787 A	30-09-1996
			JP	8502505 T	19-03-1996
			MX	9306607 A	29-04-1994
			NO	951532 A	21-04-1995
			NZ	257338 A	26-03-1996
			PL	308358 A	24-07-1995
			PL	174739 B	30-09-1998
			RO	112851 A	30-01-1998
			SK	52895 A	06-12-1995
			US	5693669 A	02-12-1997
EP 0864325	A	16-09-1998	DE	19710008 A	17-09-1998
			CA	2229621 A	12-09-1998
			JP	10251149 A	22-09-1998